

Respiratory impedance measurements in clinical lung function testing

Citation for published version (APA):

Wesseling, G. J. (1993). *Respiratory impedance measurements in clinical lung function testing*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.
<https://doi.org/10.26481/dis.19930429gw>

Document status and date:

Published: 01/01/1993

DOI:

[10.26481/dis.19930429gw](https://doi.org/10.26481/dis.19930429gw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary and conclusions.

The aim of the study described in this thesis was to analyze the use of input impedance measurements by means of the technique of forced oscillations in clinical practice, to study the influence of health and disease on the impedance of the respiratory system and its frequency dependence and to analyze the effects of various agents known to affect the properties of the respiratory system, in an attempt to determine whether the technique of forced oscillations provides information on the mechanical characteristics of the respiratory system that cannot, or not easily, be obtained with other technique.

Introductory remarks on lung function measurements are made in **chapter I**.

In **chapter II** a survey on applications of input impedance measurements in various clinical conditions is presented, and the interpretation of the frequency dependence of impedance in clinical conditions is discussed.

In the study described in **Chapter III**, the technique was applied together with spirometry and measurements of maximum mouth pressures in a group of patients, severely disabled from various neuromuscular disorders. In all 27 study subjects who were referred with the purpose of pulmonary screening for long-term mechanical ventilatory support, the measurements could be performed without difficulties, in spite of severe physical limitations. Although resistance values were somewhat higher than those found in normal subjects, a normal relationship between respiratory impedance and oscillatory frequency was found, indicating the absence of air flow limitation resulting from bronchus obstruction even in the presence of grossly impaired respiratory muscle strength, thoracic wall abnormalities and reduced lung volumes. Impedance data were found not to correlate with the forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) in these patients with severe ventilatory muscle weakness.

In **chapter IV** the changes in the impedance of the respiratory system resulting from a provocation test using isocapnic hyperventilation with cold air were analyzed in a group of 60 asthmatic subjects with proven bronchial hyperresponsiveness, with emphasis on the relationship between the changes in FEV_1 (ΔFEV_1) and in the various impedance parameters that were analysed. After cold air provocation in these subjects the slope of the resistance versus frequency curve changed from positive before the challenge to negative, and thus resistance became frequency dependent. Also, more negative values for reactance

and an increase in resonant frequency were found. These changes in impedance reflect ventilatory inhomogeneities in the peripheral compartment of the bronchial tree.

In this study the changes in the various impedance parameters were found to correlate significantly with the changes in FEV_1 , with coefficients of correlation ranging from -0.458 between ΔFEV_1 and ΔR_{rs28} , and -0.656 between ΔFEV_1 and ΔR_{rs8} .

In **chapter V** we have performed impedance measurements in 33 patients with chronic bronchitis with no spirometric evidence of airflow obstruction as indicated by a FEV_1 of at least 70% of predicted. In 10 patients (30.3%) impedance characteristics were considered normal, namely an absence of negative frequency dependence of resistance and a resonant frequency below 16 Hz. In these patients cold air provocation resulted in an increase in the resistance at 8 Hz, a decrease in the reactance at 8 Hz and an increase in the resonant frequency, and the resistance became frequency dependent. All these changes were found to be completely reversible after the inhalation of a beta₂ adrenergic bronchodilator (terbutaline). In 23 patients (69.7%) impedance abnormalities consisting of negative frequency dependence of resistance and/or an increased resonant frequency were found. Inhalation of terbutaline resulted in acute reversibility of these findings.

A similar reversibility in impedance abnormalities as was found after the inhalation of a beta₂ adrenergic drug in the patients described in chapter V was also found to result from treatment with an inhaled steroidal anti-inflammatory drug in a group of 30 patients with chronic bronchitis without marked airflow obstruction ($FEV_1 \geq 70\%$ predicted). In the placebo-controlled study described in **chapter VI** inhalation of budesonide 1.6 mg/daily resulted in a small decrease in resonant frequency and a less negative frequency dependence of resistance compared with the placebo group. Changes in morning peak expiratory flow rate, symptom scores, use of beta₂ adrenergic rescue medication and FEV_1 were somewhat larger in the active treatment group, but the differences were not statistically significant.

In **chapter VII** the bronchodilating effects of 2 different types of inhaled bronchodilators, one beta₂ sympathicomimetic (fenoterol) and the other anticholinergic (ipratropium bromide) on the impedance of the respiratory system were studied in 20 normal subjects. Both 0.2 mg fenoterol and 0.02 mg ipratropium caused a decrease in the resistance at most frequencies, suggesting a dilation of the central airways, and an increase in the reactance of the respiratory system which is supposed to be the result of an increase in the capacitance of the lungs. The changes resulting from these two drugs were found to be qualitatively similar. This suggests that in normal subjects anticholinergic and beta₂ adrenergic agents have similar sites of action along the tracheobronchial tree.

As found in normal subjects (chapter VII), inhalation of anticholinergic and beta₂ adrenergic agents also resulted in qualitatively similar changes in respiratory impedance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In the double blind crossover study described in **chapter VIII** the effects of an inhaled anticholinergic drug (0.04 mg ipratropium bromide) a beta₂ sympathomimetic drug (0.2 mg fenoterol) or a combination of 0.04 mg ipratropium and 0.1 mg fenoterol was studied on 3 separate days in 22 patients with stable COPD ($FEV_1 < 70\%$ predicted). All 3 drug regimens resulted in relatively small decreases in the resistance of the respiratory system. The slope of the resistance versus frequency curve became less negative. Highly significant, qualitatively similar changes in the reactance were found with all 3 drug regimens, but the changes were larger in absolute terms after fenoterol than after ipratropium. The similar effect of these drugs on the reactance can be explained by an increase in the capacitance of the respiratory system and in combination with the decrease in negative frequency dependence of resistance by assuming a decrease in peripheral airway resistance.

From the results of the studies described in this thesis, it is concluded that respiratory impedance measurements using the technique of forced oscillations can be easily performed in many different categories of patients. Unlike spirometric tests, the measurements can be made at the low flow rates occurring during breathing at rest, thus avoiding the effects that forced respiratory manoeuvres may have on the smooth muscle tone of the respiratory system, and they do not necessitate active cooperation from the subjects. It forms a sensitive method to obtain information on the mechanical characteristics of the respiratory system in various disease entities. Analysis of the impedance measurements offers the possibility of not only a quantitative but also a qualitative analysis of the response to bronchoactive agents in patients with respiratory abnormalities, in that localisation of the effect of modulation of the mechanical characteristics of the respiratory system can be localised along the tracheobronchial tree, and appear to be attributable to different properties of the system.

Samenvatting en conclusies

Doel van de in dit proefschrift beschreven studie is na te gaan welke de bijdrage is van meting van de input impedantie van het respiratoire systeem met behulp van de techniek van geforceerde oscillatie aan het klinisch longfunctie-onderzoek, welke het effect is van ziekte en gezondheid op de impedantie en hoe verschillende agentia, waarvan bekend is dat ze de verschillende eigenschappen van het respiratoire systeem veranderen, de impedantie en haar frequentie afhankelijkheid beïnvloeden. Getracht wordt hiermee vast te stellen in hoeverre de geforceerde oscillatie techniek informatie aangaande de mechanische eigenschappen van het respiratoire systeem kan verschaffen, die op een andere wijze niet, of niet eenvoudig kan worden verkregen.

Na enkele inleidende opmerkingen over longfunctie-onderzoek in **hoofdstuk I** wordt in **hoofdstuk II** een overzicht gegeven van de literatuur aangaande toepassingen van input impedantie metingen onder verschillende klinische omstandigheden, en wordt de interpretatie van de frequentie afhankelijkheid van de impedantie besproken.

In de in **hoofdstuk III** beschreven studie werd de geforceerde oscillatietechniek samen met spirometrie en metingen van de maximale monddrukken toegepast in een groep patiënten lijdend aan verschillende neuromusculaire aandoeningen. Bij alle 27 ernstig geïnvalideerde patiënten, verwezen met het oog op evaluatie voor mogelijk chronische ademhalingsondersteuning, konden de metingen zonder moeilijkheden worden uitgevoerd, ondanks de ernstige lichamelijke beperkingen. Hoewel de gevonden waarden voor de totale respiratoire weerstand bij deze patiënten iets hoger was dan bij normale proefpersonen wordt gevonden, werd een normale relatie tussen impedantie en de frequentie van de oscillaties gevonden. Dit wijst erop dat geen sprake is van een uitademingsstoornis ten gevolge van bronchusobstructie, ondanks de aanwezigheid van een belangrijk afgenomen respiratoire spierkracht, thoraxwand deformaties en afgenomen longvolumina. Er bleek geen significante correlatie te bestaan tussen de impedantie waarden en de één seconde capaciteit in deze patiënten.

In **hoofdstuk IV** worden de veranderingen in de impedantie van het respiratoire systeem beschreven die het gevolg zijn van provocatie door isocapnische hyperventilatie met koude lucht bij 60 patiënten met astma bronchiale en aangetoonde bronchiale hyperreactiviteit. Met name werd de relatie tussen veranderingen in de één seconde capaciteit en de verschillende impedantie variabelen geanalyseerd.

Gevonden werd dat door koude luchtprovocatie bij deze patiënten de helling van de kromme gevormd door de relatie tussen de weerstand en de oscillatoire frequentie van positief in negatief verandert, waarmee de weerstand frequentie afhankelijk wordt. Ook werden meer negatieve waarden voor de reactantie en een toegenomen resonantie frequentie gevonden. Deze veranderingen in de impedantie duiden op ventilatoire inhomogeniteiten in het perifere compartiment van het respiratoire systeem. In deze studie werden significante correlaties gevonden tussen de veranderingen in de één seconde capaciteit (ESC) en de verschillende impedantie waarden, variërend tussen -0,458 voor de relatie tussen de verandering in de ESC (Δ ESC) en de verandering in de respiratoire weerstand bij 28 Hz, en -0,656 voor de relatie tussen Δ ESC en de verandering in de weerstand bij 8 Hz.

Voor de studie, beschreven in **hoofdstuk V**, werden impedantie-metingen verricht bij 33 patiënten met chronische bronchitis zonder spirometrische aanwijzingen voor luchtwegobstructie, getuige een één seconde capaciteit van ten minste 70% van de voorspelde waarde. Bij 10 patiënten (30,3%) werden normale impedantie-karakteristieken gevonden, te weten afwezigheid van negatieve frequentie afhankelijkheid van de weerstand en een resonantie frequentie beneden 16 Hz. Bij deze patiënten resulteerde koude luchtprovocatie in een stijging van de weerstand bij 8 Hz, een daling van de reactantie bij 8 Hz en een toename van de resonantie frequentie; de weerstand werd hierbij frequentie-afhankelijk. Deze veranderingen bleken volledig reversibel na de inhalatie van een beta₂ adrenerge luchtwegverwijder (terbutaline). Bij 23 patiënten (69,7%) werd een abnormale impedantie gevonden te weten negatieve frequentie afhankelijkheid van de weerstand en/of een verhoogde resonantie frequentie. Inhalatie van terbutaline leidde tot acute omkeerbaarheid van deze bevindingen.

Een vergelijkbare omkeerbaarheid van de afwijkingen in impedantie zoals die werd aangetroffen na de inhalatie van een beta₂ adrenerge medicament bij de patiënten beschreven in hoofdstuk V werd ook gevonden na behandeling met een inhalatie-corticosteroid in een groep van 30 patiënten met chronische bronchitis zonder evidente uitademingsstoornis ($ESC \geq 70\%$ van voorspeld). In de placebo-gecontroleerde studie beschreven in **hoofdstuk VI**, werd gevonden dat behandeling met 1,6 mg Budesonide gedurende 6 weken bij deze patiënten resulteert in een kleine daling van de resonantie frequentie en een minder negatieve frequentie afhankelijkheid van de weerstand vergeleken met placebo. Daarentegen werden geen significante veranderingen gezien in de 's morgens gemeten expiratoire piekstroom, gerapporteerde klachten, gebruik van beta₂ adrenerge luchtwegverwijders en de ESC.

In **hoofdstuk VII** wordt het effect beschreven van 2 verschillende geïnhaleerde medicamenten, één beta₂ adrenerg (fenoterol), de andere anticholinerg (ipratropium bromide), op de impedantie van het respiratoire systeem bij 20 normale proefpersonen. Zowel 0,2 mg fenoterol als 0,02 mg ipratropium geven een

daling van de weerstand bij de meeste onderzochte frequenties. Deze veranderingen suggereren een verwijding van de centrale luchtwegen. Voorts werd een stijging van de reactantie van het respiratoire systeem gevonden welke geacht wordt te berusten op een toename van de capacitantie van de longen. De veranderingen die optraden na toediening van deze medicamenten waren in kwalitatief opzicht vergelijkbaar. Dit suggereert dat bij normale proefpersonen anticholinerge en beta₂ adrenerge medicamenten werkzaam zijn in hetzelfde compartiment van het tracheobronchiale systeem.

Overeenkomend met wat werd gevonden bij normale proefpersonen (**hoofdstuk VII**) werden ook bij patiënten met ernstig chronisch obstructief longlijden (COPD) in kwalitatieve zin vergelijkbare veranderingen in de respiratoire impedantie gevonden na inhalatie van anticholinerge en beta₂ adrenerge middelen. In de studie beschreven in **hoofdstuk VIII** werden de effecten geanalyseerd van inhalaties met 0,04 mg ipratropium bromide (anticholinerg), 0,2 mg fenoterol (beta₂ adrenerg) en de combinatie van 0,04 mg ipratropium en 0,1 mg fenoterol, toegediend op 3 verschillende dagen bij 22 patiënten met COPD in stabiele toestand (ESC < 70% van voorspeld). In alle drie de gevallen werden betrekkelijk geringe dalingen in de weerstand van het respiratoire systeem gevonden, en de helling van de weerstand versus frequentie kromme werd minder negatief. Kwalitatief vergelijkbare, in hoge mate significante veranderingen in de reactantie werden gevonden na toediening van elk van de drie medicaties, doch de veranderingen waren in absolute zin groter na fenoterol dan na ipratropium. De vergelijkbare effecten van deze medicaties kunnen worden verklaard door een stijging aan te nemen in de capacitantie van het respiratoire systeem en in combinatie met de afname in negatieve frequentie afhankelijkheid van de weerstand, door een daling te veronderstellen in de weerstand van de perifere luchtwegen.

Uit de resultaten van de in dit proefschrift beschreven onderzoeken wordt geconcludeerd dat metingen van de impedantie van het respiratoire systeem met behulp van de geforceerde oscillatietechniek eenvoudig uitvoerbaar is in veel verschillende patiëntencategorieën. In tegenstelling tot spirometrie kunnen de metingen worden verricht tijdens de lage luchtstroomsnelheid die optreedt tijdens rustademhaling. Op deze manier worden de effecten vermeden die geforceerde ademmanoeuvres kunnen hebben op de tonus van het respiratoire systeem. Voorts is geen actieve medewerking van de proefpersoon vereist. Deze techniek vormt een gevoelige methode om informatie te verkrijgen over de mechanische eigenschappen van het respiratoire systeem onder verschillende pathologische omstandigheden.

Analyse van impedantie metingen biedt de gelegenheid de respons op luchtwegvernaauwende of -verwijdende factoren bij patiënten met respiratoire aandoeningen niet alleen in kwantitatieve maar ook kwalitatieve zin te analyseren, in die zin

dat beïnvloeding van de mechanische eigenschappen van het respiratoire systeem toegeschreven kan worden aan verschillende componenten van het systeem.